

Mitochondriális betegségek

Dr. Bereg Edit

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum
Gyermekegyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Centrum

Mottó:

„Egy mitochondriális betegség okozhat bármely tünetet, bármely szövetben, bármely életkorban, bármely öröklődéssel”. (A. Münnich)

Definíció: A mitochondriális (mt)DNS vagy a nukleáris(n)DNS öröklődő vagy spontán mutációi okozta funkciózavarok, melyek a mitochondrium proteinjeit vagy RNS molekuláit érintik.

Mitochondriális betegségek alatt általában a légzési lánc, az elektrontranszport rendellenességeit értjük, mivel a mitochondriumok fő funkciója az energiatermelés, az ATP előállítás és ez a légzési lánc működéséhez kötött.

Ugyanakkor egyéb metabolikus körök funkciózavarai is ide tartoznak, úgymint Szent-Györgyi–Krebs-ciklus, béta oxidáció, stb.

Az első mitochondriális kórképet 1959-ben Luft írta le egy fiatal nőbeteg vizsgálata során, akinél generalizált izomgyengeség, profúz izzadás, súlyvesztés és alacsony termet voltak a vezető tünetek. Izombiopsziás mintájában nagy mennyiségben voltak különböző méretű mitochondriumok, paracristallin zárványokkal.

1981-ben megtörtént a humán mitochondriális genom, a mtDNS teljes szekvenciájának leírása Cambridge-ben, ezért a standard mtDNS szekvencia a „Cambridge” megjelölést viseli. A felfedezés Anderson és F. Sanger biokémikus nevéhez köthető, utóbbi ezért a munkájáért kapta második Nobel-díját. Az első pathogén mtDNS deléciót Holt és Wallace fedezték fel 1988-ban. Ezzel kezdetét vette az úgynevezett mitochondriális

korszak, amely napjainkban is tart, hiszen a mitochondriális biológia a genetika és az orvostudomány egyik leggyorsabban fejlődő területe.

Jelenleg 200-nál is több pathogén mitochondriális genom defektus ismert (pont mutáció, deléció, inzerció, átrendeződés).

A *mitochondriumok* a sejtek cytoplazmájában elhelyezkedő szervek, az ATP képzéssel a sejt fő energiatermelői és még sok egyéb funkciót is ellátnak.

Ilyen „egyéb” funkciók a purin- és pirimidin szintézis, hem- és hemoglobin szintézis, ammónia képzés, urea ciklus, koleszterol szintézis (ösztrogén, tesztoszteron), neurotranszmitter metabolizmus, szabadgyök termelés és detoxikálás, zsír-, szénhidrát- és protein lebontás.

Fejlődéstanilag kb. 2 milliárd évvel ezelőtt szabadon élő, független mikroorganizmusok, paraziták vagy baktériumok lehettek és szimbiózisba kerülve az eukarióta sejtekkel azokkal azóta harmonikusan együtt élnek. Ezt a feltételezést támogatná, hogy saját DNS-ük és belső membránjaik vannak.

A sejtek és a mitochondriumok kölcsönösen függnek egymástól, mert amíg az előbbiek biztosítják a tápanyagokat és a nDNS által kódolt légzési lánc fehérjét a mitochondriumok működéséhez, addig az utóbbiak termelik a sejtek számára az energiát.

Különböző formájú és méretű mitochondriumok léteznek, az őket tartalmazó, különböző funkciójú sejtekhez és szövetekhez igazodva. Mennyiségük is sejtenként-szövetenként változik, az illető szövet energiaigényének megfelelően. Átlagosan 500–2000 mitochondrium található egy sejtben, de pl. a retina csapesejtjeiben 80%, a külső szemizmokban 60%, a szívizomban 40% a mitochondriumok aránya az intracelluláris volumen egészéhez viszonyítva.

Minden mitochondrium négy komponensből áll: külső és belső membrán, membránok közötti rés, matrix.

1. Külső membrán

Fő feladata a proteinek importja a sejt cytoplazmájából a mitochondrium belsejébe. A kisebb molekulák diffúzióval, a nagyobbak aktív transzporttal kerülnek át. A külső és a belső membrán között vannak ún. kontaktfelületek, más néven mitochondriális permeabilitási tranzicionális pórusok (MPTP) ahol fehérje komplexumok foglalnak helyet. Ezek egyrészt az aktív protein importot segítik elő, másrészt cytochrom-c felszabadulás által a caspase-dependens apoptózisban vesznek részt.

A külső membránon történik az ionok transzportja is, valamint a neuro-aminok oxidációja és a cardiolipin szintézis.

2. Belső membrán

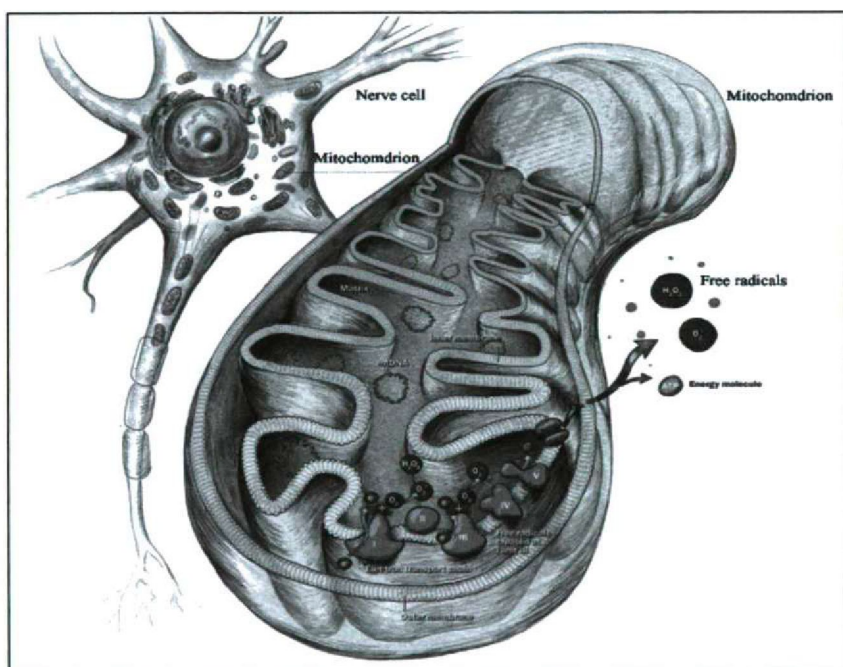
Redőket, lamellákat képezve nyomul a matrixba. A belső membránhoz kapcsolódnak a légzési lánc komplexumai.

3. Membránok közötti rés

Ez tartalmazza a cytochrom-c-t, amely egyrészt mobil elektron transzfer, másrészt a cytosolba kerülve elindítja a caspase aktivációt (l. fent).

4. Matrix

Itt foglal helyet a mtDNS. Itt történik a mtDNS által kódolt 13 légzési lánc fehérje átírása és transzlációja. Itt helyezkednek el bizonyos metabolikus körök (pyruvát-, ketontestek-, aminosavak oxidációja, citromsavkör, urea-ciklus, hem-szintézis, stb.)



1. ábra. A mitochondriumok szerkezete, összetevői

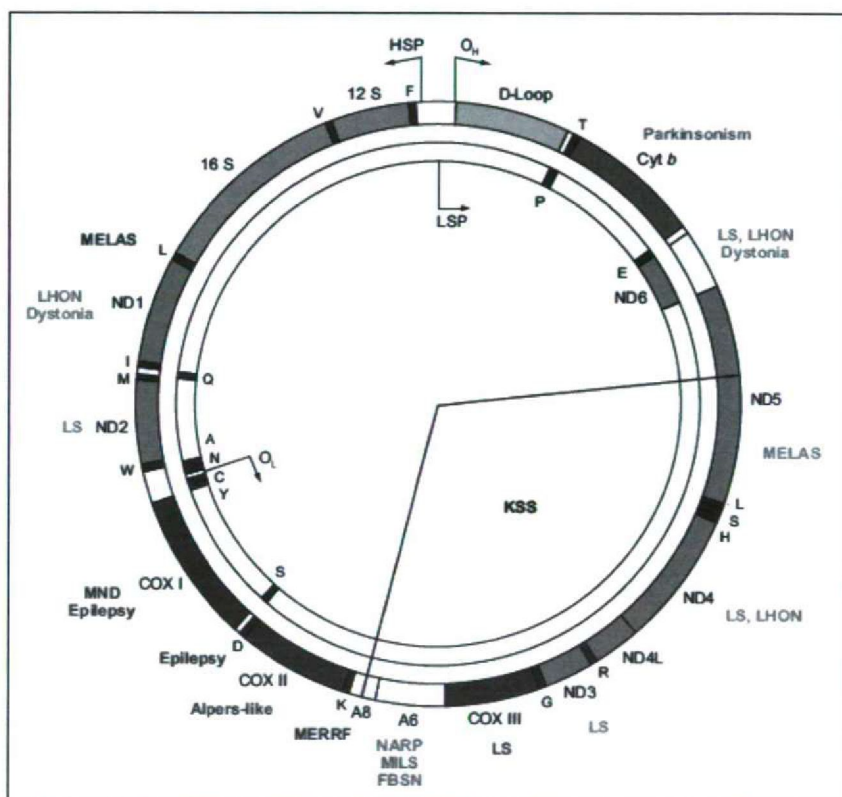
Mitochondriális genetika

A mitochondriumok saját DNS-sel rendelkeznek, amely kettős szálú, körkörös, 16.6 kb hosszúságú, 37 gént tartalmaz. Ezek 13 légzési lánc proteint, 2 riboszomális RNS-t és 22 transfer RNS-t kódolnak.

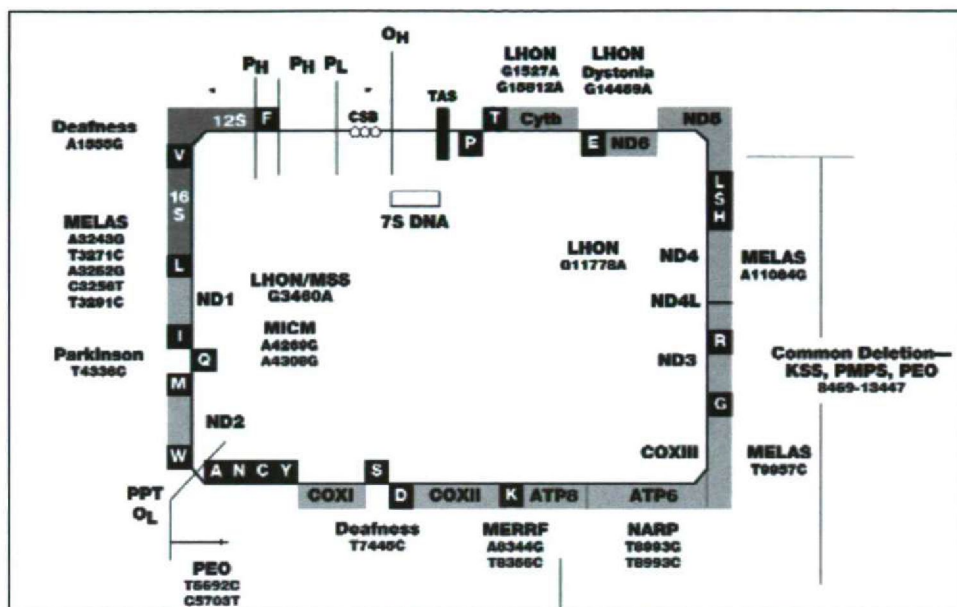
Számos humán mtDNS-ből történt a szekvenálás és valamennyi mtDNS-t ehhez hasonlítják, ez a standard, ún. Cambridge-szekvencia.

A mtDNS-ben átörökített (anyai eredetű) vagy spontán mutációk fordulnak elő.

- Primer pontmutációk (anyai átörökítés)
- Egyszeres deléciók, duplikációk (sporadikus). Pl.:PEO/ progressiv external ophthalmoplegia/ Kearns-Sayre, Pearson, diabetes és sükettség
- Missense pontmutáció. Pl.: LHON/Leber-féle hereditær opticus neuropathia/, NARP
- Pontmutációk, melyek a transzfer RNS-t érintik, pl.:MELAS, MERRF



2. ábra Humán mitochondriális genom (DiMauro)



3. ábra A humán mitochondriális DNS pathogén mutációi (Naviaux)

A mitochondriális betegségek megértéséhez ismernünk kell néhány genetikai fogalmat, melyek a következők:

Homoplazmia

Egy normál szövetben minden mtDNS azonos (identikus).

Heteroplazmia

A vad (természetes) és mutáns mtDNS-ek keveredése egy sejt/szöveten belül. A mutáció jelenléte néhány kópiában nem jelenti feltétlenül a betegség megjelenését. A klinikai expresszió a vad és mutáns mtDNS-ek arányától függ.

Küszöb effektus

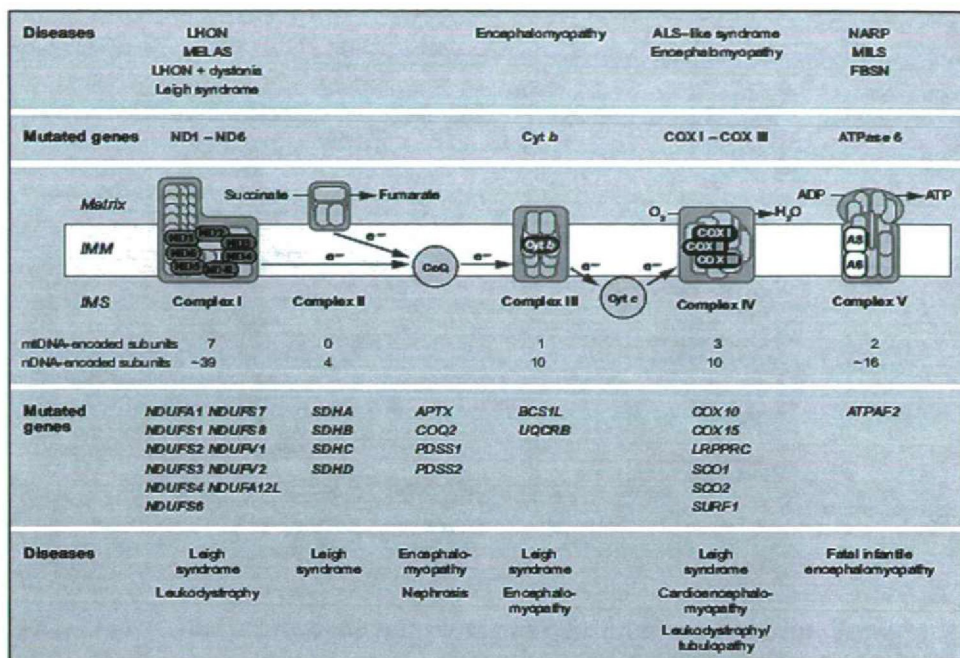
80–90%-os minimális kritikus mutációs telítettség felett funkciózavar jelenik meg. Ugyanaz a mutáció nagyobb kópiaszámban korán letális betegséghez vezet. Heteroplazmia jelenléte rendkívül megnehezíti a genetikai tanácsadást és a prenatális diagnosztikát.

Genocopia

Azonos mtDNS mutációk nem feltétlenül okoznak azonos betegséget. Azonos genocopiához különböző klinikai megjelenés tartozhat.

Phenocopia

Különböző mutációk vezethetnek ugyanahhoz a klinikai megjelenésű betegséghez. Pl. a Leigh-szindrómát 12 gén defektusa okozhatja.



4. ábra. A légzési lánc (középső sor). A felső két sorban a mtDNS által kódolt, az alsó két sorban a nDNS által kódolt gének és betegségek (DiMauro)

A sok évezredes szimbiotikus kapcsolat során, amely a mitochondriumokat a sejthez köti, a *mtDNS* az eredeti génjeinek több mint 99%-át elvesztette. Ennélfogva a *mtDNS* az alap funkcióiban a *nukleáris DNS*-től függ, vagyis a replikáció, transláció, a légzési lánc legtöbb egységének szintézise és a belső membránt alkotó foszfolipidek szintézise a *nDNS* irányítása alatt áll.

Ebből következik, hogy a mitochondriális rendellenességek jelentős hányadát a *nDNS* mutációi okozzák.

A *nDNS* mutációk minden sejtben azonos számban jelen vannak és mindkét szülőtől örökölhetők, a Mendel-féle öröklésment szerint.

A légzési láncot érintő *nDNS* mutációk négy fő csoportba sorolhatók:

- A légzési lánc alegységeit kódoló gének mutációi (I-II. komplex, Leigh-betegség)
- A segítő fehérjék génjeinek mutációi (pl. primer CoQ hiány)
- Az intergenomikus kommunikáció zavara (hibás üzenet a *nDNS*-től, amely zavart okoz a *mtDNS* replikációban, transzkripcióban és translációban)

- A közelmúltban felfedezett rendellenességek:
Multiplex mtDNS deléció és mtDNS depléció szindróma (diMauro és Moares 1993, Grossmann 1995)
- Mutációk, melyek a légzési lánc lipid összetevőit érintik; a cardiolipin szintézis zavara (pl. XR myopathia, cardiomyopathia és növekedési zavar együttese)

A nDNS mutációk okozta további két fő betegségcsoport:

A mitochondriális protein import zavara

A mitochondriumok 1300 proteinjéből (az ATP képzésben 100 protein vesz részt) mindössze 13-at kódol a mtDNS, a fehérjék 90%-a a cyto-plasmában szintetizálódik, majd transzportálódik a mitochondriumba. Az „importáló gépezet” működéséhez 60 polypeptid szükséges. Ennek működési zavarához köthetően újonnan felfedezett betegségek: pl. XR süketiség-dystonia szindróma és AD hereditær spasticus paraplegia.

A mitochondriális dinamika zavara

Ez a viszonylag új terület a mitochondriumok sejten belüli mozgásával, fúziójával és osztódásával kapcsolatos, genetikailag meghatározott rendellenességekkel foglalkozik, és már eddig is számos ide tartozó kór-képet tárt fel, pl. a Charcot–Marie–Tooth-betegség AD axonális 2A, 4A és 6 típusai, Miller–Dieker-szindróma és lissencephalia fejlődési rendellenességek, infantilis microcephalia.

Egyre több, korábban már jól ismert neurológiai és pszichiátriai kórképnél sikerült kimutatnia a betegségért felelős gént és igazolni a mitochondriális eredetet: Huntington-kór, Friedreich-ataxia és a „nagy hármas” a Parkinson-kór, Alzheimer-betegség és az ALS.

Bizonyos, hogy az energiatermelésen kívül a mitochondriumoknak jelentős szerepük van az öregedésben, a neurodegeneratív folyamatokban, a reaktív oxigén gyökök termelésében, az apoptózisban és a kalcium homeosztázisban.

Az előbbi kitérő után visszakanyarodva a klasszikus értelemben vett mitochondriális betegségekhez, vagyis a légzési lánc betegségeihez, szükséges felidézni bizonyos biokémiai ismereteket.

A légzési láncot a mitochondriumok belső membránján elhelyezkedő öt enzim-komplex, továbbá két mobil elektron-transzfer alkotja, és ide tartozik még további három segítő enzim.

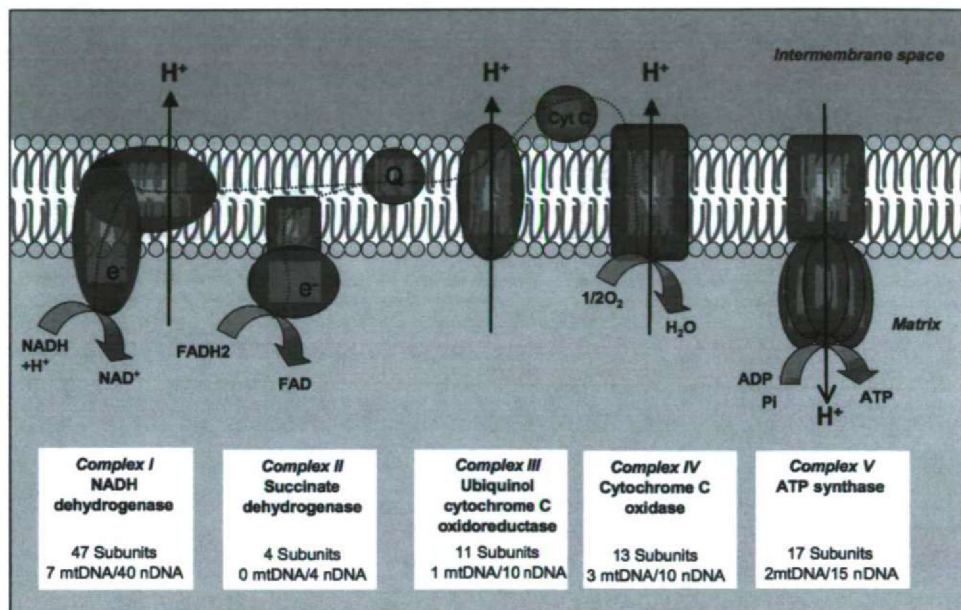
Az enzim-komplexek a következők:

- I. NADH-dehydrogenáz-ubiquinon oxidoreduktáz
- II. Succinát dehydrogenáz-ubiquinon oxidoreduktáz
- III. Ubiquinon cytochrom-c-oxidoreduktáz

IV. Cytochrom-c oxidáz

V. ATP szintáz

- Cytochrom-c és Co-Q10
- Dihydro-ototát: CoQ oxidoreduktáz (DHO-QO)
- Elektron-transzfer flavoprotein: CoQ oxidoreduktáz (ETF-QO)
- Adenin-nukleotid transzlokátor (ANT)

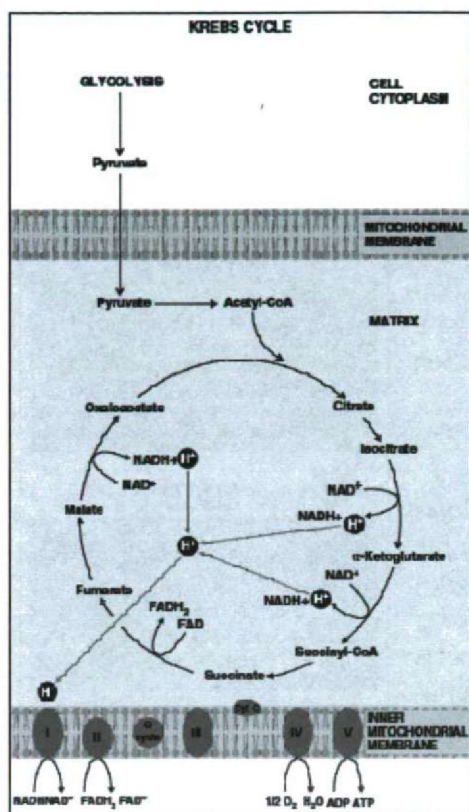


5. ábra. A légzési lánc és az öt enzim-komplex sematikus rajza

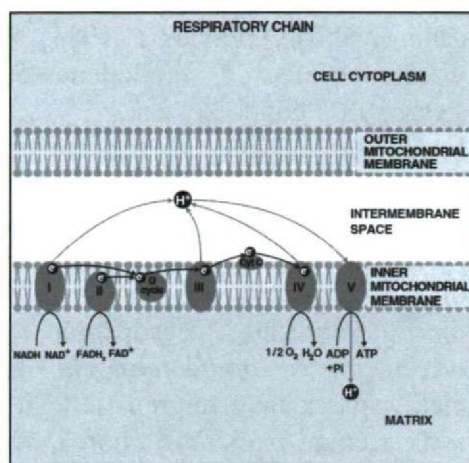
A Szent-Györgyi–Krebs-ciklusból redukált metabolitok (NADH, FADH₂) kerülnek a légzési láncba. Az I–IV. komplexek, cytochrom-c és az ubiquinon (CoQ) segítségével az elektronok lefelé mozgatása történik egy energia-grádiensen, ez az elektron-transzport lánc.

Ezzel párhuzamosan történik a protonok (H⁺) átpumpálása a matrixból az intermembrán részbe, ezáltal egy elektrokémiai ion-grádiens jön létre a matrix/belső membrán és az intermembrán rés között. Oxido-reduktív folyamat zajlik, melynek eredménye az elektrokémiai energia az ATP képzéshez szükséges. Ennek a folyamatnak a leírása, a kemiozmotikus elmélet felfedezése Peter Mitchell nevéhez fűződik 1961-ben.

Az V. komplexben történik az ATP képzés: ADP-ből és anorganikus P-ből, a protonok visszaáramlásával felszabaduló energia felhasználásával végzi az ATP szintáz. A keletkezett ATP-t az adenin-nukleotid transz-kolátor transzportálja a matrixba.



6. ábra. A Szent-Györgyi–Krebs ciklus és a légzési lánc kapcsolata (Gvozdjáková)



7. ábra. A légzési lánc (Gvozdjáková)

A légzési lánc betegségei – mitochondriális myopathiák

Az *encephalomyopathy* elnevezés gyermekneurológusoktól származik, mivel idegrendszeri betegségben szenvedő gyermekek izombiopsziás mintáiban speciális mitochondriális elváltozásokat találtak (Shapira 1977).

Nyilvánvaló, hogy a legnagyobb energiaigényű szervek, az *agy* és az *izom* a leginkább érintettek.

A *mitochondriális betegségek valódi gyakorisága* tisztázatlan, a különböző tanulmányok adatai jelentősen eltérnek. Chinnery és Majamaa tanulmányaiban a patogén mtDNS mutációk aránya 1:8000, Skladal 1:5000-re becsülte az örökletes mitochondriális betegségek prevalenciáját, függetlenül attól, hogy a génhiba a mitochondriális vagy a nukleáris DNS-ben van.

A betegségcsoportra jellemző az extrém változékonyság a klinikai, biológiai, neuropathológiai megjelenésben és a tünetek kombinációjában.

Klinikai megjelenés

Három fő tünetcsoport különböztethető meg:

- súlyos infantilis laktát acidózis
- progresszív külső szemizombénulás
- myopathia és multisisztémás neurológiai szindróma

A rendkívüli változékonyság és a tünetek átfedése miatt az osztályozás nehéz, egyesek specifikus klinikai szindrómákban (Pavlakis 1984), mások mitochondriális rendellenességekben (Petty 1986) gondolkoznak.

Neurológiai tünetek (az esetek 45%-ában vannak jelen) ezek a következők:

Izomgyengeség (proximálisan kifejezettebb, mint disztálisan, a felső végtagok jobban érintettek, mint az alsók) *hypotonia*, perifériás neuropathia, *stroke*, *ataxia*, *ptózis*, *ophthalmoplegia*, bulbáris jelek, spasticitás, migrén jellegű fejfájások, tremor, ballizmus, chorea, *dystonia*, *konvulziók*, *mioklonus*.

Egyéb szervek tünetei: retinopathia, halláscsökkenés, cardiomyo-pathia, vezetési zavar, alacsony termet, endocrin (diabetes mellitus), máj-és veseproblémák (renális tubuláris acidózis), gasztrointesztinális zavarok, pancytopenia. *Mentális és pszichiátriai tünetek* (20%-ban).

8. ábra. A ptózis fokozatos kifejlődése progresszív külső szemizombénulás (PEO) esetében

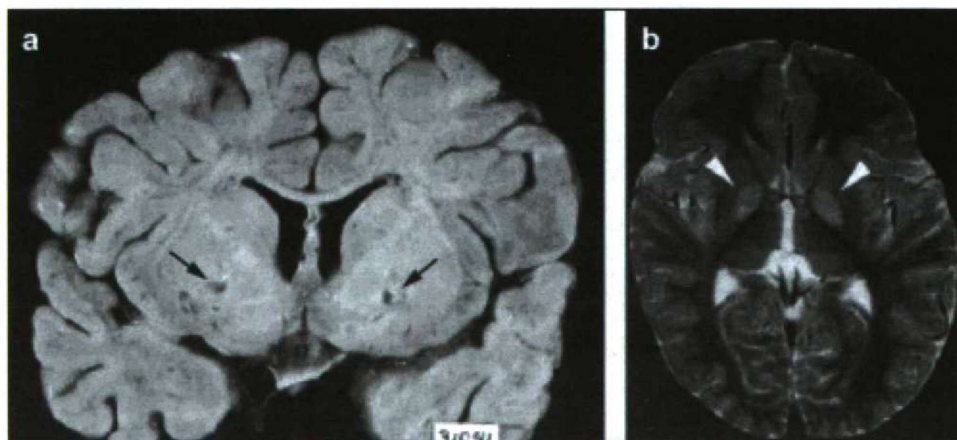


CPEO	Chronic progressive external ophtalmoplegia
LHON	Leber hereditary optic neuropathy
MELAS	Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke
MERRF	Myoclonic epilepsy with ragged red fibers
MNGIE	Mitochondrial myopathy, peripheral neuropathy, and gastrointestinal encephalopathy
NARP	Neuropathy, ataxy, and retinitis pigmentosa
KSS	Kearns-Sayre syndrome

9. ábra.
A leggyakoribb
mitochondriális
szindrómák
(Naviaux)

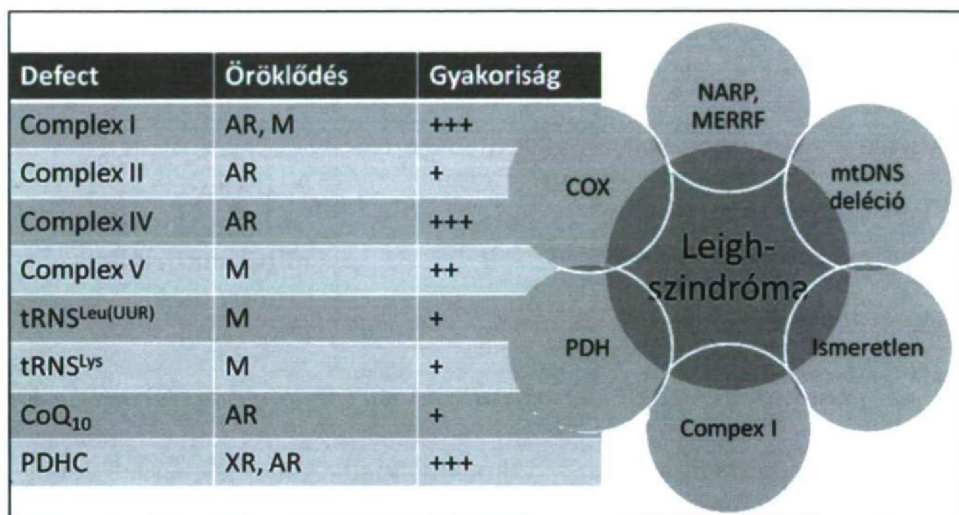
Leigh-szindróma – subacut necrotizáló encephalopathia (Denis Leigh 1951.)

Konstans pathológiai lelet – változatos klinikai megjelenéssel. Jellegzetes *neuropathológiai elváltozások* – úgymint spongiózis és intenzív kapilláris proliferáció – találhatók az *agytörzsben* a tegmentum és a híd területén, a *törzsdúcokban* (putamen, caudatus) és a *cerebellumban* (a nucleus dentatus). *Jellegzetes CT és MRI eltérések:* hipodenz területek a putamen és nucleus caudatus területén.



10. ábra. Típusos agyi elváltozások Leigh betegségben. *a)* kétoldali, szimmetrikus, üregképződéssel járó nekrosis a bazális ganglionokban *b)* T2 súlyozott MR képen kétoldali, szimmetrikus hyperintenzív szignál a nucleus lentiformis területén (DiMauro)

Leigh- betegség hátterében lehetséges mtDNS hiba is, de nagyrészt a nDNS mutációi okozzák a légzési lánckülönböző enzimkomplexeinek defektusait.



11. ábra. Leigh betegség lehetséges okai és öröklődései (táblázat), valamint az átfedések a többi mitochondriális kórképpel (DiMauro)

A Leigh-szindróma klinikai megjelenésére különösen jellemző az extrém variabilitás, de valamennyi formában közös, hogy infekciók rontják az állapotot, a betegek fizikai terhelhetősége csekély és lassú a szomatikus fejlődésük.

Infantilís forma

Megjelenés: 1–2 éves kor között. A fő tünetek: hypotonia, pszichomotoros elmaradás, táplálási zavar, ataxia, dystonia, rigiditás, choreoathetózis, myoclonus, pyramis-jelek, agytörzsi tünetek (úgy mint strabizmus, ptózis), szemmozgás zavar, hypoventilláció, apnoe, cardiomyo-pathia.

A progresszió gyors, exacerbációk és remissziók váltják egymást, éhezés és infekciók rontják az állapotot.

Ritka neonatalis fulmináns formák is előfordulnak, a mortalitás 1 éven belül 50%.

Juvenilís forma

Az extrapyramidális tünetek dominálnak: dystonia, rigiditás, mozgászavarok. Nem ritka az enyhe mentális, pszichomotoros elmaradás.

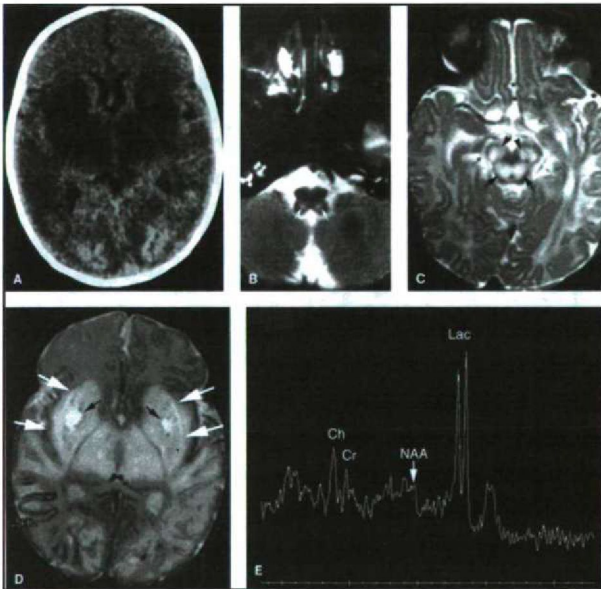
Leigh-szindrómára is igaz, hogy korreláció figyelhető meg bizonyos tünetek és specifikus genetikai és biokémiai eltérések között:

- *mtDNS 8993 nukleotid pont mutáció* – a legsúlyosabb Leigh-betegség forma: görcsök, infantilis spasmus, retinitis pigmentosa
- *Pyruvát-DH komplex defektus* – korai csecsemőkori görcsök, hypotonia
- *Cytochrom-c-oxidáz defektus* – késő csecsemőkori megjelenés: hypotonia, ataxia, nystagmus, ophthalmoplegia, opticus atrophia

Diagnózis

- enzim-hiány kimutatása (csak 25–30%-ban lehetséges)
- szérum laktát és pyruvát emelkedés +–
- liquor laktát emelkedés ++(specifikusabb a szérumnál, de nem konstans)
- koponya MR, CT
- MRS (spektroszkópia) jellegzetes laktát csúcs a törzsdúcok felett, még normál liquor tejsav érték mellett is
- agytörzsi kiváltott válasz (BAEP) kóros

Differenciáldiagnosztikai szempontból a progresszív idegrendszeri kórképek, extrapyramidális betegségek, ataxiák, hereditær neuropathiák jönnek szóba.



12. ábra. Leigh-szindróma, pyruvát-dehydrogenáz (PDH) hiány következtében, 2 hónapos csecsemőben. A: axiális CT képen a thalamusok, bazális ganglionok és kisagyi cortex érintettsége látszik B és C: axiális MR képeken az agytörzs magasságában az agytörzsben, pedunculokban magas jelintenzitású elváltozások vannak D: axiális MR felvételen agyödéma és

magas jelintenzitású területek látszanak a bazális ganglionok, a thalamusok területén. E: Proton MR spektroszkópia a frontális lebeny felett kettős laktát csúcsot jelez. (Barkovich)

Myoclonus epilepszia tépett vörös rostokkal – MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibres)

Anyai átörököittségű encephalomyopathia. Ataxia, konvulziók, mitochondriális myopathia jellemzik.

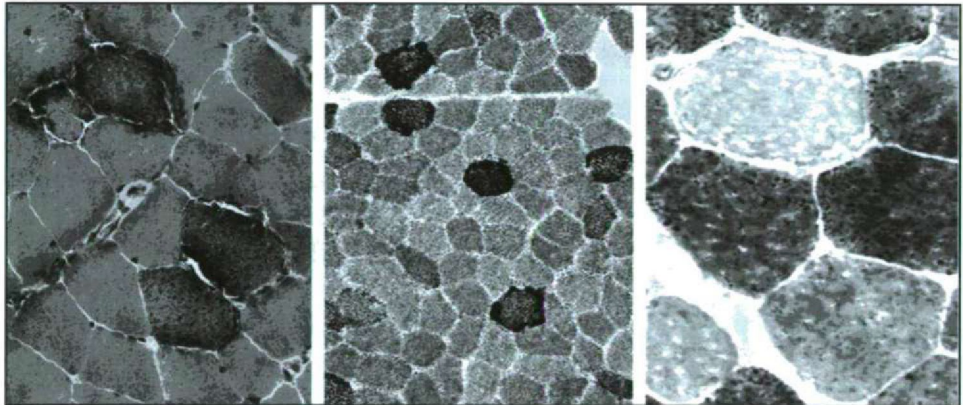
Kezdet: 5–13 éves kor között, cerebelláris tünetekkel indul (ataxia, intenciós tremor, mioklonusok) majd halláscsökkenés, opticus atrophia és demencia jelentkezik. A betegség súlyossága változó, lehetnek enyhe tünetek vagy akár refrakter epileptiform görcsök.

Diagnózisában alapvető az *izombiopszia*. Hagyományos fénymikroszkópos vizsgálattal *subsarcolemmáris* elhelyezkedéssel *nagyszámú, mitochondrium* látszik és jellegzetes a módosított Gömöri trichrom festéssel vizualizálható *tépett vörös rostok* jelenléte. Jellemző hisztokémiai eltérés a *cytochrom oxidáz negatív* rostok jelenléte.

Gömöri trichrome
ragged red fibres

succinát DH ragged
blue fibres

cytochrom C oxidáz
negatív



13. ábra. Jellegzetes szövettani elváltozások MERRF-ben

EEG vizsgálattal kóros háttér, túske-kisülések és foto-paroxizmus regisztrálható. EMG vizsgálat myopathiás jegyeket tükröz. CT és MR képeken cerebelláris atrophia látszik.

Mitochondriális encephalopathia laktát acidózissal és stroke-szerű epizódokkal – MELAS (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and stroke-like episodes)

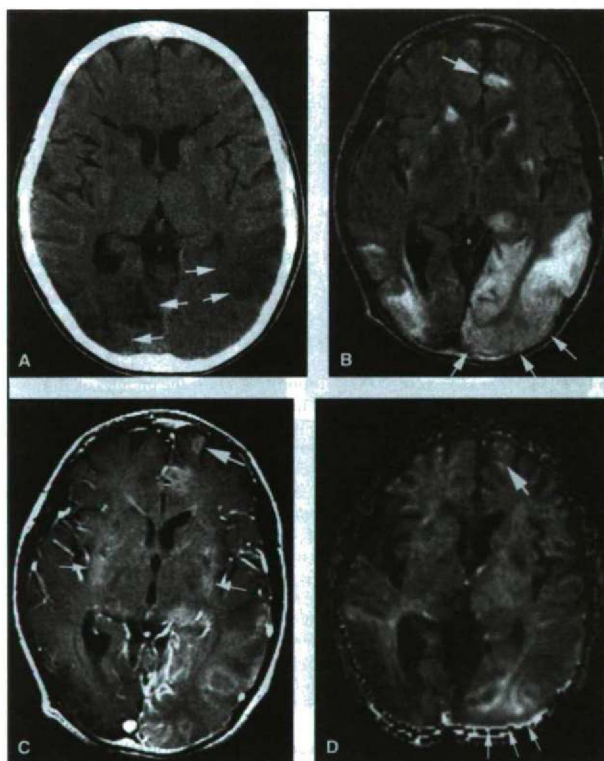
Kezdet: 3–35 év között. *Stroke-szerű* ischemiás epizódok jelentkeznek spontán vagy fejfájás, hányás, hasi fájdalom, tudatzavar, konvulziók után.

Izomgyengeség alakul ki a *myopathia* következtében. A szérum és liquor laktát szint magas.

Alacsony termet, hallászavar, kardiológiai problémák, diabetes, retina elváltozás és intellektuális hanyatlás lehet jelen.

Diagnózis: jellegzetesek az **MR** eltérések, gócos T2 jelintenzitás fokozódás a fehérállományban, a cortexben és az agytörzsben.

EEG: fokális epileptiform jelek.



14. ábra. Mitochondriális encephalopathia laktát acidózissal és stroke-szerű epizódokkal (MELAS) egy tizenéves lányban. A: axiális, natív CT képen occipitálisan hypodenz foltok B: axiális FLAIR felvétel a CT-t követő napon készült, occipitálisan nagy kiterjedésű, cingularisan kisebb hyperintenzív területek C: axiális kontrasztanyagot tartalmazó MR felvételen a gyrus cingulatus, hátsó putamen területén és occipitálisan kontraszt halmozás látszik D: Diffúzió súlyozott felvételen hyperintenzív jelek frontálisan és occipitálisan.

(Barkovich)

Kearns–Sayre szindróma és progresszív externális ophthalmoplegia

Több szervet érintő rendellenesség, gyermek-vagy serdülőkori kezdettel. Vezető tünet: a *külső szemizmok progresszív gyengesége (PEO)* és *retinitis pigmentosa*.

Lehet még: szívritmuszavar, liquor fehérje emelkedés és cerebelláris diszfunkció. Normál vagy lassúbb kezdeti fejlődés után ptózis, retina-elváltozás, később látáscsökkenés, kisagyi tünetek, mentális regresszió,

ritmuszavar, cardiális eredetű syncope, akár SIDS és endokrin zavarok alakulnak ki.

Diagnózis: CT/MR elváltozások, leukoencephalopathia és kalcifikáció a törzsdúcokban. **VEP:** kóros, már a szemfenéki elváltozások előtt.

EMG és ENG: myopáthiás jelek és perifériás neuropathia jelei. Szérum és liquor laktát emelkedett. Molekuláris genetika: mtDNS delécio vagy duplikáció (80%-ban).

Leber-féle hereditær opticus neuropathia

Kezdet: 12–30 év. Anyai öröklődésű. Vezető tünet a n. opticus atrophiaja és retineális microangipathia. Lehet még extrapyramidális mozgászavar, bulbáris tünetek, alacsony növés. A légzési lánc I. komplexének csökkent aktivitása jellemzi.

Alpers-betegség

AR öröklődésű. Vezető tünetek: a csecsemőkortól kezdődő refrakter epilepsziás görcsök és májelégtelenség. Oka: pyruvát dehydrogenáz (PDH) és pyruvát karboxiláz, I. és IV. komplex valamint CoQ hiány

Neonatalis cytochrom-c-oxidáz hiány (iv. komplex)

Fatális forma: súlyos, generalizált, progresszív izomgyengeség, laktát acidózis, 1 éven belül légzési elégtelenség. Társulhat még: Fanconi tubulopathia, cardiomyopathia, máj érintettség. *Benignus forma:* spontán gyógyulhat.

Neonatalis laktát acidózis (I. és IV. komplex hiány)

Hypotonia, görcsök, légzési elégtelenség, letális kimenetel.

Terápia

Mitochondriális betegségekben a következő vitaminok, kofaktorok adása lehetséges: Coenzym-Q10, B vitaminok, E vitamin, L-carnitin, C-vitamin, és infekciók esetén Zn, Biotin valamint alfa lipoil sav.

A kórképek lényegéből adódik, hogy sajnos egyetlen gyógyszer, vitamin vagy diéta sincs, amely a mitochondriális betegségeket gyógyítaná. Kivételt csak az olyan ritka formák jelentenek, mint az igazolt *primer carnitin hiány* és a *primer CoQ hiány*.

Atípusos klinikai megjelenések

Korábban említettük, hogy a mitochondriális betegségek klinikai megjelenésére jellemző az igen nagy változékonyság. Fontos megemlíteni azt is, hogy a mitochondriális kórképek további jellemzője az *atípusos megjelenés*.

Diagnózis	Atípusos jelek	Mitochondriális defektus
Epilepszia	Kezdet: 1-8 éves kor Infekció ±, EEG nem fokális	mtDNA deléciók, pont-mutációk, átrendeződések
Schizophrenia	Görcsök	MELAS
Beszédkésés	Serum laktát emelkedett	MELAS
Cerebrális parezis	Infekciónál visszaesés	NARP
Diabetes II. típ.	Astheniás alkat, halláscsökkenés	MELAS
Leukodystrophia	Hypotonia	mtDNA deléciók, átrendeződések
Autizmus	Görcsök	mtDNA duplikációk, deléciók
Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)	Hypoglycemia	NARP, közép- és hosszú láncú Ac-CoA dehidrogenáz defektus
Leukemia	Anyai átörökítésű thrombocytopenia	mtDNA deléciók, átrendeződések
Migrén	Hallásvesztés, stroke, diabetes	MELAS
Korai hallásvesztés	< 40 év	MELAS, LCHAD
Refrakter csecsemőkori reflux	Carnitin hiány, elégtelen gyarapodás	LCHAD, MELAS
Multiplex sclerosis	Görcsök	mtDNA mutációk
Májelégtelenség	Vírus vagy toxikus ok nincs, emelkedett laktát	mtDNA deplécio
Vakság	Opticus atrophia, dystonia	LHON
Renalis tubularis acidosis	Emelkedett laktát, hypotonia	Complex I elégtelenség, COX, mtDNA deléciók
Szívelégtelenség	Hypertrophiás cardiomyopathia < 50 év	mtDNA deléciók, átrendeződések és pont-mutációk
Pancreatitis chronica	Stroke-epizódok	MELAS

Összefoglalás

Egy mitochondriális betegség azonosítása gyermekkorban viszonylag nehéz.

A gyermekkorban megjelenő mitochondriális kórképekért 90%-ban a nukleáris DNS (nDNS) mutációja felelős és így a rutin mitochondriális DNS (mtDNS) vizsgálat legtöbbször kevés.

Az elmúlt évtizedekben számos próbálkozás történt diagnosztikus kritériumok felállítására: Walker, Bernier más néven „módosított Walker”, Nijmegen, stb.

Valamennyi kritérium rendszer a klinikai, laboratóriumi, patológiai, biokémiai és genetikai vizsgálatokon alapul.

A laktát acidózis, a magas liquor laktát neurológiai tünetekkel együtt, az MR és MRS eltérések az EEG, az enzim és DNS vizsgálatok segítenek, de a diagnózis alapvetően klinikai.

A diagnózishoz vezető legfontosabb lépés a mitochondriális betegség gyanúja. A klasszikus tünetek gyakran hiányoznak, de alacsony termet, külső szemizombénulás, renális tubuláris acidózis, diabetes, hypertrophiás cardiomyopathia, vagy aspecifikus mentális és pszichiátria tünetek jelenléte gyanút kell, hogy ébresszen.

Ha egy közönséges betegség pathogenezeise nem bizonyított, olyan tüneteket mutat, melyek eltérnek a rá jellemzőktől és három vagy több szervet is érint, mitochondriális betegségre kell gondolni!

Forrásmunkák:

Aicardi J. Diseases of the nervous system in childhood 2nd edition
Mac Keith Press

Barkovich AJ. Pediatric neuroimaging 4th edition 2005 Lippincott
Williams and Wilkins

Gvozdzjaková A. Mitochondrial medicine *Springer science+ Business media* 2008

Koenig MK. Presentation and diagnosis of mitochondrial disorders in children *J Pediatr Neurol* 2007.12.001

DiMauro S, Schon A. Mitochondrial disorders in nervous system
Annu Rev Neurosci 2008.31; 91-123

Naviaux R K. The spectrum of mitochondrial disease / Mitochondrial and metabolic disorders – a primary care physician’s guide *Exceptional parent magazine*